



⑬ BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES  
PATENT- UND  
MARKENAMT

⑫ Übersetzung der  
europäischen Patentschrift

⑨ EP 0 676 194 B 1

⑩ DE 695 23 805 T 2

⑤ Int. Cl. 7:  
A 61 K 7/48  
A 61 K 31/60

50

- ⑦ Deutsches Aktenzeichen: 695 23 805.1  
⑧ Europäisches Aktenzeichen: 95 400 694.6  
⑨ Europäischer Anmeldetag: 29. 3. 1995  
⑩ Erstveröffentlichung durch das EPA: 11. 10. 1995  
⑪ Veröffentlichungstag  
der Patenterteilung beim EPA: 14. 11. 2001  
⑫ Veröffentlichungstag im Patentblatt: 16. 1. 2003

⑬ Unionspriorität:  
9403873 01. 04. 1994 FR

⑭ Patentinhaber:  
Beiersdorf AG, 20253 Hamburg, DE

⑮ Benannte Vertragsstaaten:  
AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LI, LU, NL,  
PT, SE

⑯ Erfinder:  
Bobier-Rival, Carinne, F-95000 Cergy, FR; Fournier,  
Odile, F-92500 Rueil Malmaison, FR; Fructus, Alain,  
F-92400 Courbevoie, FR

⑰ Kosmetische oder dermatologische Zusammensetzung, die ein alpha-Hydroxysäure, Salicylsäure und ein Retinoid enthalten

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

DE 695 23 805 T 2

Best Available Copy

DE 695 23 805 T 2

DE 695 23 805.1

Kosmetische oder dermatologische Zusammensetzung, die eine  $\alpha$ -Hydroxysäure, Salicylsäure und eine Retinoid enthalten.

5

## Beschreibung

10 [0001] Die vorliegende Erfindung betrifft neue kosmetische oder dermatologische Zusammensetzungen, die mindestens drei Wirkstoffe enthalten, sowie ihre Herstellung.

15 [0002] Bei der Verwendung von alpha-Hydroxysäuren in einer Dosierung von 30 bis 70% in der Dermatologie handelt es sich um eine sehr alte Anwendung zur Verminderung von tiefen Narben. Zum Beispiel wurde die Anwendung von Milchsäure zur Behandlung bestimmter Hautpathologien und zur Kontrolle der Keratinisierung vorgeschlagen. Die Verwendung unterschiedlicher Arten von alpha-Hydroxysäuren zur Behandlung von Hyperkeratinisierungen wie Hornschwielen,  
20 Schuppen, rissige Haut, Ichthyose, Akne, extrem trockene Haut, Aktinokeratosen und Altersflecken ist bekannt.

25 [0003] In dem US-Patent 3 878 537 sind zum Beispiel Glycolsäure, Zitronensäure, Äpfelsäure, Tartronsäure, Weinsäure, Glucuronsäure, Brenztraubensäure, 2-Hydroxybuttersäure, 3-Hydroxybuttersäure und Milchsäure zur Behandlung von Ichthyose beschrieben. Der empfohlene pH der Präparate beträgt 3,5 bis 7,5. Der Säuregehalt bewegt sich zwischen 1 und 20%, und bei der Zusammensetzung kann es sich um eine Mischung aus Wasser und Alkohol oder um eine geeignete Salbe handeln.

30

[0004] Die Wirkungsweise von alpha-Hydroxysäuren scheint auf die tiefen Schichten des Stratum comeum abzielen. Dieser Mechanismus ist nicht vollständig aufgeklärt, es scheint jedoch, daß er zwei Schritte umfaßt, zuerst die Blockierung der Ionenbindungsstellen zwischen den Hornhautzellen und  
35 anschließend die Blockierung von Sulfatasen- und Phosphorylasen-Enzymsystemen (siehe Ichihara, Greenberg, J. Biol. Chem. 225, 945-958 (1957)).

[0005] Die Verwendung von Salicylsäure ist aufgrund ihrer keratolytischen Wirkung in der Dermatologie gut bekannt. Außerdem ist die Kombination von alpha-Hydroxysäuren und Salicylsäure in dem Patent DD 274357 erwähnt.

5 [0006] Bei der Salicylsäure handelt es sich um ein hochwirksames Keratolytikum, das direkt (durch Solubilisieren) auf das Keratin der obersten Schichten der Hornschicht wirkt.

10 [0007] Die Verwendung von Retinoiden zur Behandlung von Akne, Aktinokeratosen und altersbedingten Falten ist in der Dermatologie und Kosmetik gut bekannt. Es scheint, daß die Retinoide die Desmosomen von Keratinozyten zerstören und so zu einer Abschuppung führen.

15 [0008] Außerdem werden die Retinoide von Zellkernrezeptoren erkannt und weisen eine stimulierende Wirkung auf die Regulation der Keratinozyten-differenzierung auf.

20 [0009] Die Kombination von Vitamin A und alpha-Hydroxysäuren wird in dem Patent US 5153230 beschrieben.

[0010] So sind Anwendungen von alpha-Hydroxysäuren in Kombination mit Salicylsäure oder Vitamin A zur Behandlung von Keratinisierungsproblemen bekannt. Der in diesen verschiedenen Präparaten verwendete pH bewegt sich im Bereich von 3,5 bis 7,5, seltener 3,0 bis 6,0.

25 [0011] Bei den bekannten Kosmetikzusammensetzungen treten nicht zu vernachlässigende Nebenwirkungen wie Prickeln, Rötungen oder ein brennendes Gefühl auf.

30 [0012] Bei einem alpha-Hydroxysäuregehalt oberhalb 20% muß nach einer bestimmten Anwendungszeit abgespült werden, wodurch diese Zusammensetzungen für eine Anwendung in der Kosmetik beinahe ungeeignet und auf eine unter medizinischer Kontrolle stehende Anwendung beschränkt sind.

35 [0013] Bei der Fortsetzung von Untersuchungen an den obengenannten Produkten wurde von der Anmelderin ganz unerwarteterweise gefunden, daß es die Verwendung einer Zusammensetzung bestehend aus mindestens drei Wirkstoffen,

darunter eine oder mehrere alpha-Hydroxysäuren, Salicylsäure oder einem Ester oder einer Mischung aus Estern dieser Säure und mindestens einem Retinoid gestattet, die entzuschuppenden, feuchtigkeitsspendenden Wirkungen der alpha-Hydroxysäuren, die keratolytische Wirkung der Salicylsäure und die entzuschuppenden und die Keratinozytendifferenzierung stimulierenden Wirkungen der Retinoide zu kombinieren. Die Erfindung betrifft auch solch eine kosmetische oder dermatologische Zusammensetzung. Durch Anwendung solch einer Kombination auf die Haut können alterungsbedingte Probleme durch sanfte Entschuppung und Regeneration der Epidermis behandelt werden. Andere Anwendungen der Erfindung betreffen mit Hyperkeratinisierung verbundene Probleme, wie Akne, Aktinokeratosen, Altersflecken, sowie trockene und sehr trockene Haut.

[0014] Durch ihre unterschiedlichen und komplementären Wirkungen sind bei der obengenannten Kombination nicht so hohe Konzentrationen wie bei dem Einzelprodukt oder einem Produkt mit einer Zweierkombination erforderlich, und sie ist daher besser hautverträglich.

[0015] Vorzugsweise enthalten die kosmetischen oder dermatologischen Zusammensetzungen folgendes:

3 bis 20%, vorzugsweise 4 bis 15%, einer oder mehrerer alpha-Hydroxysäuren,  
0,1 bis 5%, vorzugsweise 0,3 bis 4%, Salicylsäure oder 0,2 bis 10%, vorzugsweise 0,6 bis 8%, eines Salicylsäureesters oder einer Mischung aus Salicylsäureestern, sowie  
0,02 bis 2%, vorzugsweise 0,04 bis 1%, Retinoid.

[0016] Die Prozentsätze beziehen sich auf % des Gesamtgewichts der Zusammensetzung.

[0017] Die alpha-Hydroxysäuren stammen vorzugsweise aus der Gruppe Milchsäure, Glycolsäure, Äpfelsäure, Tartronsäure, Weinsäure, Glucuronsäure, Brenztraubensäure, 2-Hydroxyisobuttersäure, 3-Hydroxyisobuttersäure, Zitronensäure, Galacturonsäure, Mandelsäure, Schleimsäure,  $\beta$ -Phenylmilchsäure,  $\beta$ -Phenylbrenztraubensäure, Saccharinsäure,  $\alpha$ -Hydroxybuttersäure,  $\alpha$ -Hydroxyisobuttersäure,  $\alpha$ -Hydroxyisocaproinsäure,  $\alpha$ -Hydroxyisovaleriansäure, Atrolactinsäure, Galactansäure, Pantosäure, Glycerinsäure, Isocitronensäure, Dihydroxymaleinsäure,

Dihydroxyweinsäure, Dihydroxyfumarsäure, Benzylameisensäure. Milchsäure und Glycolsäure sind bevorzugt. Vorzugsweise verwendet man eine Kombination von zwei Säuren.

- 5 [0018] Weiterhin können Ester der alpha-Hydroxysäuren verwendet werden, deren Wirkung darin besteht, daß sie die alpha-Hydroxysäuren langsamer in der Haut freisetzen.

- 10 [0019] Zu diesen Estern zählen insbesondere Cosmacol ETL® (Di-C14-C15-alkyltartrat), Cosmacol ECL® (Tri-C14-C15-alkylcitrat), Cosmacol ELI® (C12-C13-Alkylaktat), Cosmacol FOI® (C12-C13-Alkyloctanoat), Cosmacol EMI® (Di-C12-C13-alkylmalat), Cosmacol ECI® (Tri-C12-C13-alkylcitrat) sowie Cosmacol ETI® (Di-C12-C13-alkyltartrat).

- 15 [0020] Die Dosierungen dieser Ester, allein oder als Mischung, liegen im Bereich von 2 bis 15%, vorzugsweise 4 bis 10%, des Gesamtgewichts der Zusammensetzung.

- 20 [0021] Unter den bevorzugten Salicylsäureestern, die allein oder als Mischung verwendet werden können, sind insbesondere Isodecylsalicylat, Tridecylsalicylat oder auch Isopropylbenzylsalicylat zu nennen.

- 25 [0022] Die Retinoide stammen aus der Gruppe Retinol, Retinolacetat, Retinopalmitat, 13-cis-Retinsäure, Retinsäure (ganz in trans-Form), Retinoylphospholipide wie 13-cis-Retinoylphosphatidylethanol oder Retinoylphosphatidylethanol (ganz in trans-Form).

- 30 [0023] Die Retinoide können in reiner Form oder in Form einer Lösung in einem Öl oder einem Alkohol vorliegen. Sie können in Form von Liposomen oder öligen Vesikeln, die von einer Phospholipidschicht, Cholesterolschicht und Fettsäureschicht umgeben sind (wie das Produkt Lipomicrons® der Firma Sederma oder das Produkt Nanofuture® von Weber oder Nanocos® von Induchem), vorliegen. Ziel dieser verschiedenen Formen ist es, die Retinoide vor Oxidation und chemischem Abbau während der Herstellung des Endprodukts und während der Lagerung des Endprodukts vor der Verwendung zu schützen. Ein weiteres Ziel besteht darin, den  
35 Retinoiden das Eindringen in die Haut zu erleichtern.

- [0024] Die Retinoide können auch in Kombination mit Flüssigkristallen (wie das

Produkt Licritherm® von Merck oder die Flüssigkristalle von Hallcrest) vorliegen. Zweck dieser Flüssigkristalle besteht ebenfalls darin, die Retinoide zu schützen und ihr Eindringen in die Haut zu erleichtern.

5 [0025] Die in der vorliegenden Beschreibung beschriebene Zusammensetzung liegt vorzugsweise in Form eines wäßrigen Gels, einer einfachen Emulsion oder einer mehrfachen Emulsion vor, andere Formen sind jedoch ebenfalls möglich.

10 [0026] Bei einer einfachen Emulsion wählt man vorzugsweise die Wasser-in-Öl-Emulsion. Es wurde gefunden, daß, wenn man eine Wasser-in-Öl-Emulsion wählt, der pH der wäßrigen Lösung, die die alpha-Hydroxysäure(n) und die Salicylsäure oder einen oder mehrere ihrer Ester enthält, sehr niedrig, insbesondere zwischen 1,8 und 2,5, sein kann, ohne nach der Anwendung auf die Haut zu unangenehmen Wirkungen zu führen. Aufgrund dieses sehr niedrigen pH-Werts kann man bei  
15 gleichwertiger Wirksamkeit den Säuregehalt weiter herabsetzen.

[0027] Bei einer mehrfachen Emulsion wählt man die Wasser-in-Öl-in-Wasser-Emulsion. Die Mischung von alpha-Hydroxysäure(n) und Salicylsäure eines Esters oder einer Mischung ihrer Ester liegt in der inneren wäßrigen Phase vor,  
20 wobei der pH vorzugsweise zwischen 1,8 und 2,5 liegt.

[0028] Die Erfindung betrifft weiterhin die Behandlung von Aktinokeratosen, und zwar dadurch, daß man die oben beschriebene Mischung mit Nordihydroguajaretsäure (NDGA) oder einem NDGA-Ester wie NDGA-Phosphatinyethanol (Phosphatinyethanol mit NDGA-Säure in 2-Stellung aufgepfropft) versetzt; die  
25 Erfindung betrifft daher insbesondere solche Zusammensetzungen. Die NDGA- oder NDGA-Ester-Konzentration kann in bezug auf die Gesamtzusammensetzung im Bereich von 0,05 bis 10%, vorzugsweise von 0,1 bis 5%, liegen.

30 [0029] Die kosmetische Zusammensetzung, die alpha-Hydroxysäuren, Salicylsäure oder einen Ester oder eine Mischung aus Estern dieser Säure, ein Retinoid und NDGA enthält, heilt aufgrund ihrer entschuppenden, keratolytischen und regenerierenden Wirkungen besonders gut Haut, die unter Aktinokeratose leidet.

35 [0030] Die vorliegende Erfindung betrifft weiterhin die Behandlung von Altersflecken, und zwar dadurch, daß man die oben beschriebene Mischung mit einem oder mehreren Mitteln, die für ihre Wirkung gegen Altersflecken bekannt sind, versetzt; die

Erfindung betrifft ganz besonders auch solche Zusammensetzungen.

5 [0031] Die für ihre Wirkung gegen Altersflecken bekannten Mittel stammen zum Beispiel aus der Gruppe Kojisäure (0,01 bis 2%), dem Produkt Licorice PT® von Nikko (0,01 bis 3%),

10       Calciumpantotheinsulfonat (0,1 bis 5%),  
      dem Produkt Methiosilan C+® von Exymol (von 1 bis 10%),  
      Arbutin (Bucerol-Wirkstoff) (0,1 bis 5%) oder seine Liposomenform  
      (1 bis 10%),  
      dem Produkt Melawhite® von Pentapharm (0,5 bis 5%),  
      dem Produkt Unimontan® von Induchem (1 bis 10%), sowie  
      Cell Seed EXA® von SPCI (0,01 bis 1%).

15 [0032] Die vorliegende Erfindung betrifft weiterhin die Behandlung von Akne. So kann man mit der oben beschriebenen Kombination aufgrund ihrer entschuppenden und keratolytischen Wirkung die Talgöffnungen, deren zu starke Keratinisierung der erste Schritt in der Ätiologie von Komedonen, Mikrozysten und Aknepickel darstellt, freimachen. Die oben beschriebene Mischung kann mit einem oder mehreren  
20 Wirkstoffen zur Behandlung von Akne versetzt werden, insbesondere antibakteriellen Mitteln, sebumregulierenden Mitteln, entzündungshemmenden Mitteln, Mitteln gegen Lipasen, Mitteln zur Absorption von Talg oder Fettsäure, Adstringentien; die Erfindung betrifft auch insbesondere solche Zusammensetzungen.

25 [0033] Diese Mittel gegen Akne stammen insbesondere aus der folgenden Gruppe:

      dem Anti-Lipase-Mittel Oleylacetat (0,5 bis 5%),  
      dem (wie in FR-B 8406559 beschriebenen) entzündungshemmenden Mittel Biolysat von Hafnia (0,01 bis 1%),  
30       dem Bakterizid Citricinal® (0,01 bis 1%),  
      dem Bakterizid Chlorhexidin-Hibitan (0,2 bis 3%),  
      dem Bakterizid ätherisches Wacholderöl (0,01 bis 2%), dem Bakterizid Natriumundecylenat (0,2 bis 3%),  
      dem Bakterizid Zinkacetat (0,2 bis 2%),  
35       dem Bakterizid Trichlorcarban (0,05 bis 2%),  
      dem Adstringenz Alcloxa® von Hoechst (0,2 bis 3%),  
      dem talgabsorbierenden Mittel Mikropearl® von Seppic (1 bis 10%),

- dem fettsäureabsorbierenden Mittel Takalophane® von Nikko (0,5 bis 5%),  
dem talgabsorbierenden Mittel Kaolin (1 bis 10%),  
dem entzündungshemmenden Mittel Stearylglucyrrhetinat (0,2 bis 2%),  
dem entzündungshemmenden Mittel Glycyrrhetinsäure (0,1 bis 2%),  
5 dem entzündungshemmenden Mittel Lipacide PVS® von Seppic (0,5 bis 5%),  
dem entzündungshemmenden Mittel essenzieller Sesamölextrakt von  
Expanscience (0,2 bis 5%),  
dem entzündungshemmenden Mittel peroxydiertes Maisöl Epalin 100® von  
Carilene (1 bis 10%),  
10 dem talgabsorbierenden Mittel Defatted Rice Bran PF-60® von Tsuno (0,5 bis  
10%),  
dem Bakterizid Shiso-Extrakt (Jan Dekker, Frankreich) (0,2 bis 3%),  
dem Bakterizid Sunphenon® (Jan Dekker, Frankreich) (0,2 bis 2%), sowie  
dem Sebumregulator Phlorogine® von Secma (0,2 bis 5%).

15

[0034] Ganz besonders betrifft die Erfindung eine Zusammensetzung  
bestehend aus:

- 4 bis 15 Gew.-% Milchsäure  
20 0,3 bis 4 Gew.-% Salicylsäure oder 0,6 bis 8 Gew.-% eines ihrer Ester  
sowie 0,04 bis 1 Gew.-% Vitamin-A-Palmitat.

25

[0035] Die Erfindung betrifft auch ein Verfahren zur Herstellung einer  
kosmetischen oder dermatologischen Zusammensetzung wie oben definiert, dadurch  
gekennzeichnet, daß eine Wasser-in-(Silikon)-Öl-Emulsion zubereitet wird, wobei die  
wäßrige Phase die alpha-Hydroxysäuren enthält, und daß dieser Emulsion  
Salicylsäure oder ein Salicylsäureester oder ein Gemisch aus Salicylsäureestern und  
mindestens ein Retinoid zugesetzt wird.

30

[0036] Die Erfindung betrifft auch die Behandlung von Hautalterung durch  
Zugabe der oben erwähnten Mischung, von Wirkungsmolekülen, wie Produkten mit  
Anti-Elastase-Wirkung (zum Beispiel ein Klebsiella-pneumonia-Extrakt), Produkten  
mit Wirkung gegen freie Radikale (zum Beispiel gegebenenfalls mit Tocopherol  
vermischte Sily-marine-Extrakte), natürliche oder künstliche Ceramide (wie Ceramid  
35 2) oder Ceramidäquivalente (wie das Produkt Ceramide HO3 von Sederma).

**BEISPIEL 1 : Herstellung einer Pflegecreme, die durch entschuppende und**



regenerierende Wirkung alterungshemmend wirkt

[0037] Man stellt die folgende Fettphase her:

- 5 - 3 g Isocetylstearat
- 0,8 g Sorbitan-Sesquioleat
- 0,9 g hydriertes Rizinusöl
- 1 g Jojobaöl
- 2 g PEG-45 (Dodecylglycol-Copolymer) Elfacos ST 9® von AKZO
- 10 - 9 g Cyclomethicon/Dimethicon-Copolyol
- 4 g flüchtiges Silikon

[0038] Diese Fettphase wird auf ungefähr 60°C erhitzt, bis sie völlig homogen ist.

[0039] Außerdem wird die folgende wäßrige Phase hergestellt:

- 45,98 g Wasser
- 10 g 40%ige Milchsäurelösung, die durch Fermentation von Zuckerrohr-,
- 20 - Apfel- und Zitronensaft hergestellt und mit 2% Grünteeextrakt versetzt wird
- 1 g 55%iger Glycolsäure
- 0,8 g Natriumchlorid
- 0,05 g Tetranatrium-EDTA
- 0,6 g durch Fermentation erhaltenes Polysaccharid (Sclerotium Gum)
- 25 - 3 g Glycerin
- 3 g Propylenglycol
- 1,5 g PEG-400
- 0,25 g Methylparaben
- 0,15 g Propylparaben
- 30 - 0,1 g O-Cymen-5-ol

[0040] Diese Produkte werden bis zur vollständigen Auflösung gemischt. Der pH der wäßrigen Phase wird mit ungefähr 0,07 g reinem Natriumcarbonat auf 2,3 eingestellt.

[0041] Anschließend wird die wäßrige Phase bei einer Temperatur von 60°C der Fettphase unter starkem Schütteln zugegeben. Es bildet sich sofort die Wasser-

Silikon-Emulsion. Es wird noch ungefähr 1/2 Stunde weitergeschüttelt, wobei man immer schwächer schüttelt und die Temperatur auf Raumtemperatur absinken läßt.

5 [0042] Anschließend gibt man unter verringertem Schütteln das zuvor in Ethanol gelöste Salicylsalz dazu:

- 0,5 g Salicylsäure
- 3 g 95% Ethanol

10 [0043] Anschließend gibt man einer Lipomicron®-Suspension von Vitamin-A-Palmitat (6 g) (entsprechend 0,1 g Retinoid), ein Parfüm (0,3 g) und letztlich 3 g Luzenac-Talk unter leichtem Schütteln zu.

15 [0044] Diese Emulsion weist eine Viskosität von 24 000 cP auf (mit dem Brookfield-RVT-Viskosimeter 24 Stunden nach der Herstellung bei einer Temperatur von ungefähr 20°C gemessen). Sie ist zentrifugationsbeständig (15 Minuten bei 5 000 U/min) und über 3 Monate bei einer Temperatur von 42°C stabil.

20 [0045] Diese Emulsion wird als Zubereitung I bezeichnet.

[0046] Die folgenden Zusammensetzungen werden wie in Beispiel 1 hergestellt:

#### BEISPIEL 2:

25 [0047] Die folgende Wasser/Öl-Emulsion wird hergestellt:

- Fettphase:
- 4 g Abil EM90® (Cetyldimethicon-Copolyol)
- 30 - 0,2 g Polysorbat 20
- 1 g Jojobaöl
- 0,6 g ELF Acos ST 45®
- 5 g C12-C15-Alkylbenzoat
- 5 g Cosmacol ECI®
- 35 - 0,12 g Vitamin-A-Palmitat
- 2 g Silikonöl
- 1,5 g Isodecylsalicylat

- Wäßrige Phase:
- 3 g Glycerin
- 0,2 g Sclerotium Gum
- 5 - 0,8 g Natriumchlorid
- 5 g Milchsäure
- 1 g Glycolsäure
- Ätznatron q.s. pH 2,2
- 0,5 g Konservierungsmittel
- 10 - 0,2 g Parfüm
- Wasser q.s. 100 g

### BEISPIEL 3:

- 15 [0048] Wasser/Öl-Emulsion mit einem anderen Emulgatortyp:

- Fettphase:
- 3 g Arlacel 1689®
- 4 g Caprylsäure/Caprinsäuretriglycerid
- 20 - 8 g Isohexadecan
- 5 g Vaselineöl
- 2 g Tridecylsalicylat
- 2 g Isopropylbenzylsalicylat
- 0,5 g 13-cis-Retinoylphosphatidylethanol

- 25
- Wäßrige Phase:
  - 4 g Glycerin
  - 0,5 g Magnesiumsulfat
  - 4 g Milchsäure
  - 30 - 2 g Glycolsäure
  - 2 g Cosmacol ECL®
  - 0,5 g Konservierungsmittel
  - 0,3 g Parfüm
  - Wasser q.s. 100 g

**BEISPIEL 4:**

**[0049] Öl-in-Wasser-Cremegelemulsion:**

- 5
- Fettphase:
  - 5 g Jojobaöl
  - 5 g Diisocetylcylohexan
  - 2 g Silikonöl
  - 10 - 1 g Retinolacetat
  - 0,5 g Parfüm
  - Wäßrige Phase:
  - 3 g Sepigel 305®
  - 15 - 5 g Isononylisononanoat
  - 2 g Silikonöl
  - 2 g Glycolsäure
  - 3 g Äpfelsäure
  - 0,5 g Konservierungsmittel
  - 20 - 5 g 96 % Alkohol
  - 0,5 g Salicylsäure
  - 2 g Penederm PP15®
  - Wasser q.s. 100 g

**25 Anwendung der kosmetischen Zusammensetzung**

**[0050]** Das Ziel der Studie besteht darin zu zeigen, daß die erfindungsgemäße Zusammensetzung (Zubereitung I) den anderen Mischungen (Zubereitungen II, III, IV, V und VI) in bezug auf die Entschuppungsgeschwindigkeit von Stratum-corneum-

30 Zellen mit der Dihydroxyaceton(DHA)-Methode überlegen ist.

**A) Methode**

**[0051]** Die Untersuchung wurde an 5 gesunden Kaukasiern (4 Frauen und

35 1 Mann) im Alter von 25 bis 50 Jahren durchgeführt.

**Produkte:**

[0052] Es wurden 5 Produkte geprüft:

Zubereitung I	Produkt nach Beispiel 1
Zubereitung II	Placebo
Zubereitung III	Zubereitung I, jedoch ohne Milchsäure
Zubereitung IV	Zubereitung I, jedoch ohne Salicylsäure
Zubereitung V	Zubereitung I, jedoch ohne Vitamin-A-Palmitat-Lipomicron

5

[0053] Der pH der wäßrigen Phase wurde bei allen Produkten bis auf das Placebo ( $\text{pH} = 5,7$ ) auf 2,2 eingestellt. Das Placebo-Produkt entspricht der Zubereitung von Beispiel 1 ohne  $\alpha$ -Hydroxysäuren, ohne Salicylsäure und ohne Retinoid.

10

**Anwendungsweise und/oder -ort:**

[0054] Auf der Vorderseite jedes Vorderarms wurden drei Zonen von jeweils  $10 \text{ cm}^2$  abgegrenzt.

15

[0055] Im Abstand von 24 Stunden trug man zweimal eine Öl/Wasser-Creme mit einem Dihydroxyacetongehalt von 10% auf, um zu einer klaren und einheitlichen Färbung zu gelangen.

20

[0056] Während 9 Tagen wurde eine definierte Menge ( $0,02 \text{ ml}$ , d.h.  $2 \text{ mg/cm}^2$ ) der sechs Produkte gleichmäßig und dünn mit Hilfe des Zeigefingers einige Sekunden lang zweimal/Tag einmassiert. Die Produkte wurden mit einer 1-ml-Spritze „Terumo Ribbon Pack“ aufgetragen.

25

**Messungen:**

[0057] Die Messungen wurden zu den folgenden Zeitpunkten durchgeführt:

30

T0 = vor der Auftragung von DHA,

T1 = 48 Stunden nach zweimaliger Auftragung von DHA,

T2, T3, T4, T5, T6, T7, T8 = nach Auftragung des Testprodukts über den

Zeitraum von 1, 2, 3, 4, 7, 8 bzw. 9 Tagen.

#### Technische Vorgehensweise:

5 [0058] Die Hautfarbe wird mit Hilfe eines Chromameters (zum Beispiel Minolta-Chromameter CR-200) mit einer Xenon-Impuls-Lichtbogenlampe bestimmt.

[0059] Das Prinzip des Geräts beruht auf der Messung des von der Hautoberfläche reflektierten Lichts. Die Zellen des Chromameters wandeln das empfangene Licht in Strom um, dessen Stärke dem Lichtblitz proportional ist.

10 [0060] Der Strom wird anschließend in ein digitales Signal umgewandelt, das wiederum von einem Mikroprozessor verarbeitet wird, welcher die Farbwerte der Oberfläche in dem gewählten Vektorraum der Farbvalenzen (hier Vektorraum  $L^* a^* b^*$ ) (siehe Minolta „Farbanalyse - Farbkontrolle: von der Wahrnehmung zur Meßtechnik“ Januar 1989) bestimmt.

[0061] Die wahrgenommene Farbe weist drei Dimensionen auf: Ton, Sättigung und Helligkeit.

20 [0062] Die Farbart und -sättigung beinhaltet den Ton und die Sättigung; sie wird von den 2 chromatischen Koordinaten  $a^*$  und  $b^*$  angegeben.

[0063] Jeder Wert entspricht einem Mittel von 3 Messungen.

#### 25 B) Ergebnisse

[0064] Diese werden auf Beobachtungsblättern, nämlich einem pro Teilnehmer, festgehalten.

30 [0065] Der im Verlauf der Untersuchung untersuchte Parameter ist die Gelbkomponente  $b^*$ . Dieser Parameter wurde aufgrund seines zeitlich linearen Abfallens, das direkt mit einem Intensitätsverlust der mittels Auftragung von Selbstbräunungsmittel erzielten Färbung verbunden ist, gewählt (siehe Pierard und Pierard - Franchimont, Dermatology, 1992, 663/348).

[0066] Der Prozentsatz, um den sich der Parameter  $b^*$  im Vergleich zu T1

verringert, wird nach der folgenden Formel berechnet:

$$\% T_x = (T_1 - T_x) / (T_1 - T_0) \times 100,$$

5 in der Tx der Reihe nach T2, T3, T4, T5, T6, T7 und T8 bedeutet.

[0067] Die Mittelwerte (von 5 Subjekten) sind in der folgenden Tabelle zusammengestellt:

% Verringerung b*/Zeit	Zuber. I	Zuber. II	Zuber. III	Zuber. IV	Zuber. V
% T2	11	4	6	10	12
% T3	18	11	14	16	17
% T4	26	15	18	21	23
% T5	34	22	25	25	32
% T6	60	31	43	38	45
% T7	71	36	61	44	59
% T8	81	52	74	59	75

10

### Analyse der Ergebnisse

[0068] Nach Auftragen der 10% DHA enthaltenden Creme (T1) wird ein Anstieg der Werte von Parameter b\* im Vergleich zum Ausgangszeitpunkt (T0) gemessen. Anschließend fallen die Werte von b\* während der 9 Tage, in denen alle Testprodukte aufgetragen werden, progressiv ab. Dieses Abfallen wird als Prozentsatz im Vergleich zu T1 ausgedrückt; sie ist bei der Zubereitung I (vollständiges Produkt) im Vergleich zu den anderen Zubereitungen (II, III, IV und V), die die Mischung aus nur 2 der Wirkstoffe enthalten, diesen überlegen.

20

[0069] Die Überlegenheit der erfindungsgemäßen Zubereitung wird nach Anwendung über weitere Wochen noch verbessert.

[0070] Außerdem ist das Produkt sehr gut verträglich.

07.02.02

DE 695 23 805.1

### Patentansprüche

1. Eine kosmetische oder dermatologische Zusammensetzung, bestehend aus einer oder mehreren  $\alpha$ -Hydroxysäuren, Salicylsäure oder einem Ester oder einer Mischung aus Estern dieser Säure und mindestens einem Retinoid.
2. Kosmetische oder dermatologische Zusammensetzung gemäß Anspruch 1, bestehend aus einer oder mehreren  $\alpha$ -Hydroxysäuren, Salicylsäure oder mindestens einem Retinoid.
3. Zusammensetzung gemäß Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, dass sie aus folgendem besteht:
  - 3 bis 20 Gew.-%  $\alpha$ -Hydroxysäuren,
  - 0,1 bis 5 Gew.-% Salicylsäure oder 0,2 bis 10 Gew.-% Ester oder Mischung aus Estern dieser Säure und 0,02 bis 2 Gew.-% Retinoid.
4. Zusammensetzung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3, **dadurch gekennzeichnet**, dass sie ferner aus Nordihydroguajaretsäure oder aus einem Ester dieser Säure besteht.
5. Zusammensetzung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4, **dadurch gekennzeichnet**, dass sie ferner aus einem oder mehreren Antifleckenagenzien besteht.
6. Zusammensetzung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5, **dadurch gekennzeichnet**, dass sie ferner aus einer antiphlogistischen und/oder antibakteriellen und/oder anti-Lipase- und/oder Talg- oder Fettsäurenabsorber-Verbindung besteht.
7. Zusammensetzung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 6, **dadurch gekennzeichnet**, dass sie aus folgendem besteht:
  - 4 bis 15 Gew.-% Milchsäure.
  - 0,3 bis 4 Gew.-% Salicylsäure oder 0,6 bis 8 Gew.-% Ester oder einem Estergemisch dieser Säure und 0,04 bis 1 Gew.-% Palmitat aus Vitamin A.
8. Ein Verfahren zur Herstellung einer kosmetischen oder dermatologischen Zusammensetzung gemäß Ansprüchen 1 bis 7, **dadurch gekennzeichnet**, dass eine Wasser-in-Silikon-Emulsion zubereitet wird, wobei die wässrige Phase  $\alpha$ -Hydroxysäuren enthält, und dass dieser Emulsion Salicylsäure oder ein Ester oder ein Gemisch aus Estern dieser Säure und mindestens ein Retinoid zugeführt wird.
9. Die Anwendung eines kosmetischen Produkts aus einer Zusammensetzung gemäß Ansprüchen 1 bis 7.
10. Ein Verfahren zur kosmetischen Behandlung, **dadurch gekennzeichnet**, dass eine kosmetische Zusammensetzung gemäß Ansprüchen 1 bis 7 verwendet wird.



**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**